



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 258 406**

⑫ Número de solicitud: 200500345

⑬ Int. Cl.:
A61K 31/433 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
C07D 285/08 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)

⑭

PATENTE DE INVENCION

B1

⑮ Fecha de presentación: **10.02.2005**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **16.08.2006**

Fecha de la concesión: **22.10.2007**

⑰ Fecha de anuncio de la concesión: **01.12.2007**

⑱ Fecha de publicación del folleto de la patente:
01.12.2007

⑲ Titular/es: **NEUROPHARMA, S.A.**
Avda. de la Industria, 52
28760 Tres Cantos, Madrid, ES

⑳ Inventor/es: **Pérez Castillo, Ana;**
Luna Medina, Rosario de;
Martínez Gil, Ana y
Alonso Cascón, Mercedes

㉑ Agente: **Arias Sanz, Juan**

㉒ Título: **Uso de compuestos heterocíclicos como agentes neurogénicos.**

㉓ Resumen:

Uso de compuestos heterocíclicos como agentes neurogénicos.

Compuestos heterocíclicos pueden ser utilizados como agentes neurogénicos, para promover la neurogénesis en condiciones y enfermedades que lo requieran así como en la recuperación tras la lesión neural y la neurodegeneración.

ES 2 258 406 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Uso de compuestos heterocíclicos como agentes neurogénicos.

5 **Campo de la invención**

La invención se relaciona con el empleo de compuestos heterocíclicos como agentes neurogénicos, para promover la neurogénesis en condiciones y enfermedades que lo requieran así como la recuperación tras la lesión neural y la neurodegeneración.

10 **Antecedentes de la invención**

La capacidad del Sistema Nervioso Central para producir nuevas neuronas es limitado, volviéndolo por tanto vulnerable a las agresiones externas y a diversas enfermedades. En los mamíferos, la gran mayoría de las neuronas se generan en el período prenatal, pero se ha demostrado que aún en el adulto siguen generándose neuronas, al menos en dos regiones del cerebro de mamíferos: el giro dentado del hipocampo y los ventrículos laterales (Kaplan, M. S., and Hinds, J. W. (1977). *Science* 197, 1092-4). Estas neuronas se originan a partir de poblaciones de "células madre" y de su progenie, menos multipotente, las "células progenitoras". En el hipocampo las neuronas granulares surgen en la zona subgranular del giro dentado (SGZ) (Gage, F. H., Kempermann, G., Palmer, T. D., Peterson, D. A., and Ray, J. (1998). *J Neurobiol* 36, 249-66). En la región anterior de los ventrículos laterales se forman las células progenitoras las cuales migran hacia el bulbo olfatorio a través de una zona denominada la corriente migratoria rostral (RMS).

La RMS comienza en la zona más rostral del ventrículo lateral y termina en el bulbo olfatorio, donde los precursores neurales se mueven radialmente y se convierten en las interneuronas conocidas como células granulares y periglomerulares (Lois, C., and Alvarez-Buylla, A. (1994). *Science* 264, 1145-8). Entender qué factores promueven la división de estas células madre y regulan la proliferación, migración, diferenciación y supervivencia de su progenie, las más diferenciadas "células progenitoras", es un paso muy importante hacia el propósito de ser capaces de utilizar poblaciones de células madre endógenas para inducir la producción de nuevas neuronas y glía. Esta capacidad sería de gran utilidad en clínica a la hora de reemplazar células neurales perdidas como consecuencia de daños externos o enfermedades. Hay dos factores particularmente bien caracterizados que afectan la proliferación de estas células: factor de crecimiento epidérmico (EGF) y factor de crecimiento de fibroblastos-2 (FGF-2) (Cameron, H. A., Hazel, T. G., and McKay, R. D. (1998). *J Neurobiol* 36, 287-306). Estos factores promueven la formación de "neuroesferas", que son agrupamientos esféricos de células no diferenciadas que pueden ser inducidas a diferenciarse a neuronas, oligodendrocitos o astrocitos cuando se transfieren a un sustrato como poli-lisina (Reynolds, B. A., and Weiss, S. (1992). *Science* 255, 1707-10). Cuando estas neuroesferas se disocian en células individuales y se cultivan, una pequeña fracción de ellas continua formando neuroesferas. Se piensa que las neuroesferas están formadas por, al menos, dos diferentes tipos celulares, células con características de célula madre y células que se dividen muy rápidamente que son células progenitoras (Morshead, C. M., Reynolds, B. A., Craig, C. G., *et al.* (1994). *Neuron* 13, 1071-82).

Los compuestos denominados thiadiazolidinonas (TDZDs) se describieron inicialmente como inhibidores de la glucógeno sintetasa quinasa-3 beta (GSK-3beta) (Martinez, A., Alonso, M., Castro, A., Perez, C. Moreno, F.J. (2002). *J.Med.Chem.* 45:1292-99). Debido a este efecto se ha postulado que podrían ser potenciales compuestos terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas que se acompañan de procesos inflamatorios (Dorronsoro, I., Castro, A., Martinez, A. (2002). *Exp.Opin.Ther.Pat.* 12:1539-44). Estudios *in vivo* con ratones transgénicos de GSK-3 beta han confirmado este potencial efecto terapéutico (Lucas, J.J., Hernández, F., Gomez-Ramos, P., Moran, M.A., Avila, J. (2001). *EMBO J.* 20:27-39). Además, datos recientes demuestran que estos compuestos son además potentes agentes antiinflamatorios y neuroprotectores en cultivos primarios de células neurales y que estos efectos podrían estar mediados a través del receptor activado por proliferadores peroxisomales gamma (PPAR-gamma) (EPO4077903.5).

Es generalmente conocido que numerosas enfermedades y condiciones relacionadas con el cerebro y el Sistema Nervioso van asociadas con muerte neuronal, incluyendo estados como la depresión, déficit de atención o trastornos bipolares, enfermedades neurodegenerativas como por ejemplo Alzheimer o Parkinson, así como daños por trauma del Sistema Nervioso. En este contexto se ha establecido que la inducción de neurogénesis o promoción de la regeneración neuronal tiene una clara relación con la mejoría en el estado de dichos pacientes.

Así, por ejemplo en la publicación WO 02/062387A1, los autores han establecido que la promoción de la regeneración neuronal mejora el estado de pacientes con alguna lesión neuronal aguda, como síndrome por aplastamiento, apoplejía aguda, isquemia, insuficiencia neurotraumática, neurotrauma, o daño medular.

En estudios realizados por investigadores de la Universidad de Yale ("*Sustained Use Of Anti-Depressants Increases Cell Growth And Protects Cells In The Brain, Sciencedaily 2000-12-15*") se describe que diferentes estados de depresión van asociados a muerte neuronal. Asimismo, estudiando imágenes del cerebro en pacientes con depresión o tras un síndrome postraumático debido al estrés, se ha demostrado que hay una disminución en el volumen de hipocampo, lo cual se relaciona con una atrofia neuronal o incluso pérdida de las mismas. Los mismos investigadores han ensayado que el uso de agentes antidepresivos conduce a un incremento de las neuronas en hipocampo de adultos.

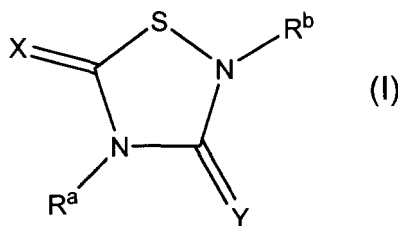
Por otra parte, en el documento “*Increasing hippocampal neurogenesis: a novel mechanism for antidepressant drugs*. Malberg J., Schechter L. *Curr. Pharm. Desing* 2005 11 (2) 145-55”, se describe cómo en síndromes patológicos asociados a estados de depresión, el tratamiento con fármacos antidepresivos potencia o incrementa la neurogénesis en el hipocampo. De acuerdo con otro documento, “*Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus*. J. Neurosci. 2000 20 (24) 9104-10”, recientes estudios han sugerido que la atrofia inducida por estrés y la pérdida de neuronas del hipocampo pueden contribuir en la fisiopatología del estrés, y demuestran el efecto positivo de los antidepresivos en la neurogénesis del hipocampo. En otro sentido, el documento “*Mechanisms of action of antidepressants: from neurotransmitter systems to signaling pathways*. Taylor C., Fricker AD., Devi LA., Gomes I. *Cell Signal*. 2005 17 (5) 549-57”, describe los diferentes sistemas de neurotransmisión, los cuales se ven afectados por estados de depresión y ansiedad, y como estos sistemas son modulados mediante el tratamiento con antidepresivos con el fin de dirigirlos hacia moléculas y vías de señalización, las cuales son activadas durante la neurogénesis inducida por los receptores de dichos neurotransmisores.

Por lo tanto hay un gran interés en encontrar compuestos que tengan propiedades de neurogénesis y que por lo tanto son útiles para prevenir o tratar las enfermedades o condiciones antes mencionadas. Los compuestos además deben presentar buenas propiedades “como fármaco”, es decir, buenas propiedades farmacéuticas relacionadas con la administración, la distribución, el metabolismo y la excreción.

Resumen de la invención

Sorprendentemente, hemos encontrado que compuestos del tipo thiadiazolidinonas (TDZDs) tal como los descritos en las solicitudes WO 0185685; US2003/0195238 y EPO4075997.9 presentan actividad de neurogénesis y por lo tanto son útiles en el tratamiento de una enfermedad o condición que requiera neurogénesis.

En una variante la invención se dirige al uso de un compuesto de fórmula general (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato del mismo, donde:

R^a y R^b se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo, arilo sustituido o no sustituido, $-(Z)_n$ -arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-OR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-(Z)_n-C(O)OR^5$ y $-S(O)_t$;

Z se selecciona independientemente entre $-C(R^3)(R^4)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(=NR^5)-$, $-S(O)_t$ y $N(R^5)-$;

n es cero, uno o dos;

t es cero, uno o dos;

R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, COR^7 , $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7$, $R^8-C=NR^7$, $-CN$, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)_t-R^7$, $-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, $-NO_2$, $-N=CR^7R^8$ o halógeno, donde R^3 y R^4 juntos pueden formar un grupo $=O$

X e Y se seleccionan, independientemente entre sí, entre $=O$, $=S$, $=N(R^5)$ y $=C(R^1)(R^2)$;

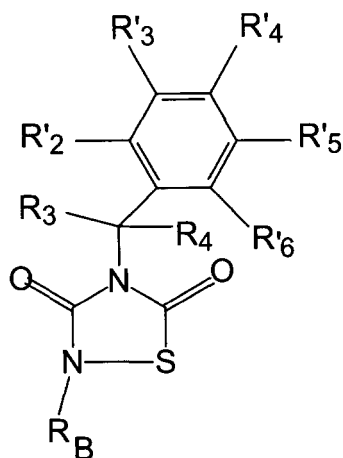
R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido,

R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o no sustituido;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, halógeno

en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición que requiera neurogénesis.

En una variante el compuesto de fórmula (I) que se utiliza presenta la fórmula (II):



donde:

R^b alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-OR^5$, y $-S(O)_t$, donde R^b contiene al menos 8 átomos seleccionados entre C y O;

$R^3, R^4, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}$ y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquienilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, COR^7 , $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C=NR^7$, $-CN$, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)_t-R^7$, $-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, $-NO_2$, $-N=CR^7R^8$ o halógeno, donde R^3 y R^4 juntos pueden formar un grupo $=O$, y donde cualquier par de $R^3, R^{2'}, R^{3'}, R^{6'}, R^4, R^{2'}, R^4, R^{6'}, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}, R^{6'}$ o R^7R^8 pueden formar juntos un sustituyente cíclico;

t es 0, 1, 2, 3

R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, arilo y heterociclilo;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquienilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, halógeno.

En otra variante la enfermedad o condición se selecciona entre desórdenes del estado anímico, tales como depresión o desorden bipolar, o bien déficit de atención agudo.

En otra variante la enfermedad o condición es una enfermedad neurodegenerativa crónica como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.

En otra variante la enfermedad o condición es una lesión neuronal aguda, como síndrome por aplastamiento, apoplejía aguda, isquemia, insuficiencia neurotraumática, neurotrauma o daño medular.

Breve descripción de las figuras

Figuras 1 y 3 diferenciación astrocitaria de células presentes en neuroesferas aisladas de ratas neonatales de 2 días de edad. "basal" se refiere a las neuroesferas crecidas en ausencia de compuesto de fórmula (I); "x" indica el número de aumentos; y "DAPI" se refiere a la tinción fluorescente con 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI).

Figuras 2 y 4 diferenciación de neuronas de células presentes en neuroesferas aisladas de ratas neonatales de 2 días de edad.

Descripción detallada de la invención

La invención se relaciona con el empleo de compuestos de fórmula (I) como agentes neurogénicos.

La invención también incluye el empleo de un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato del mismo, en la preparación de un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición que requiera neurogénesis.

Tal como aquí se utiliza, “neurogénesis” se refiere a la proliferación, diferenciación, migración o supervivencia de células neurales *in vitro* o *in vivo*. En una realización particular, dicha célula neural es una célula madre neural embrionaria, fetal o adulta o una célula progenitora. La neurogénesis también se refiere a un incremento neto en el número de células o en la supervivencia celular. Un “agente neurogénico”, tal como aquí se utiliza se refiere a un agente que puede promover la neurogénesis.

En una realización particular, dicha enfermedad o condición que requiere neurogénesis es un trastorno del humor, tal como un desorden del estado anímico, por ejemplo, depresión, desorden bipolar, etc.

En otra realización particular, dicha enfermedad o condición que requiere neurogénesis es una enfermedad neurodegenerativa crónica, tal como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, etc.

En otra realización particular, dicha enfermedad o condición que requiere neurogénesis es una lesión neuronal aguda, tal como síndrome por aplastamiento, apoplejía aguda, isquemia, insuficiencia neurotraumática, neurotrauma, daño medular, etc.

En la definición anterior de compuestos de fórmula (I) los siguientes términos tienen el significado indicado:

“Alquilo” se refiere a radicales de cadenas de hidrocarburos lineales o ramificadas, que consisten en átomos de carbono e hidrógeno, que no tienen saturación, que tienen de uno a ocho átomos de carbono y que están unidas al resto de la molécula por un enlace sencillo, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como un arilo, halógeno, hidroxilo, alcóxilo, carboxilo, ciano, carbonilo, acilo, alcóxicarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Si están sustituidos por arilo tenemos un radical “Aralquilo”, tal como bencilo y fenetilo.

“Alquenilo” se refiere a un radical alquilo que tienen al menos 2 átomos de C y que tiene uno o más enlaces insaturados.

“Cicloalquilo” se refiere a un radical estable monocíclico o bicíclico de 3 a 10 miembros, que está saturado o parcialmente saturado, y que sólo consiste en átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclohexilo o adamantilo. A menos que se establezca específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, el término “cicloalquilo” se refiere a que incluye radicales cicloalquilo que están opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes tales como alquilo, halógeno, hidroxilo, amino, ciano, nitro, alcóxilo, carboxilo, alcóxicarbonilo, etc.

“Arilo” se refiere a radicales de anillo único y múltiples anillos, que incluyen radicales de múltiples anillos que contienen grupos arilos separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen de 1 a 3 anillos separados o condensados y desde 6 hasta aproximadamente 18 átomos de carbono de anillo, tales como radicales fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes tales como hidroxilo, mercapto, halógeno, alquilo, fenilo, alcóxilo, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcóxicarbonilo, etc.

“Heterociclilo” se refiere a un radical estable de anillo de 3 a 15 miembros que consiste en átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, preferiblemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferiblemente un anillo de 5 ó 6 miembros con uno o más heteroátomos. Para los fines de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema de anillo monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas de anillos condensados, y el átomo de nitrógeno, carbono o azufre en el radical heterociclilo puede estar opcionalmente oxidado; el átomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado; y el radical heterociclilo puede estar parcial o totalmente saturado o ser aromático. Ejemplos de tales heterociclos incluyen pero no se limitan a, azepinas, benzimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc.

“Alcoxilo” se refiere a un radical de la fórmula -ORa en la que Ra es un radical alquilo según se definió anteriormente, por ejemplo, metoxilo, etoxilo, propoxilo, etc.

“Alcóxicarbonilo” se refiere a un radical de la fórmula -C(O)ORa en la que Ra es un radical alquilo según se definió anteriormente, por ejemplo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, etc.

“Alquiltio” se refiere a un radical de la fórmula -SRa en la que Ra es un radical alquilo según se definió anteriormente, por ejemplo, metiltio, etiltio, propiltio, etc.

“Amino” se refiere a un radical de la fórmula -NH₂, -NHRa o -NRaRb, opcionalmente cuaternizado.

“Halógeno” o “halo” se refiere a bromo, cloro, yodo o flúor.

Las referencias en el presente documento a grupos sustituidos en los compuestos de la presente invención se refieren al resto especificado que puede sustituirse en una o más posiciones disponibles por uno o más grupos adecuados,

por ejemplo, halógeno tal como flúor, cloro, bromo y yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanofilo tal como un grupo alcanofilo C1-6 tal como acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo incluyendo aquellos grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono y, más preferiblemente, 1-3 átomos de carbono; grupos alqueno y alquino incluyendo grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y desde 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 2 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxilo que tienen uno o más enlaces a oxígeno y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxilo tal como fenoxilo; grupos alquiltio incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces tioéter y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfinilo y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo incluyendo aquellos restos que tienen uno o más enlaces sulfonilo y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos de N y desde 1 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono o desde 1 hasta aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más átomos de carbono, particularmente fenilo o naftilo y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo opcionalmente sustituido puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo, y cada sustitución es independiente de la otra.

Compuestos individuales particulares de la invención incluyen los compuestos definidos en las reivindicaciones y los ejemplificados.

A menos que se indique lo contrario, los compuestos de la invención también se refiere a que incluyen compuestos que difieren sólo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, a excepción de la sustitución de un hidrógeno por un deuterio o por tritio, o la sustitución de un carbono por un carbono enriquecido en ^{13}C o ^{14}C o un nitrógeno enriquecido en ^{15}N , están dentro del alcance de esta invención.

El término “sales, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables” se refiere a cualquier sal, éster, solvato farmacéuticamente aceptable, o cualquier otro compuesto que, cuando se administra a un receptor es capaz de proporcionar (directamente o indirectamente) un compuesto según se describe en el presente documento. Sin embargo, se apreciará que las sales farmacéuticamente no aceptables también están dentro del alcance de la invención ya que éstas pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, profármacos y derivados puede llevarse a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, sales farmacéuticamente aceptables de compuestos previstos en el presente documento, se sintetizan mediante métodos químicos convencionales a partir de un compuesto original que contiene un resto básico ó ácido. Generalmente, tales sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de los compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Ejemplos de sales de adición de ácidos incluyen sales de adición de ácido mineral tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato y sales de adición de ácido orgánico tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Ejemplos de sales de adición de bases incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales de bases orgánicas tales como, por ejemplo, etilenodiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos.

Los derivados o profármacos particularmente favoritos son aquellos que aumentan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando se administran tales compuestos a un paciente (por ejemplo, haciendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente por la sangre), o que potencia la liberación del compuesto original en un compartimento biológico (por ejemplo, el cerebro o el sistema linfático) con relación a la especie original.

Cualquier compuesto que es un profármaco de un compuesto de fórmula (I) está dentro del alcance de la invención. El término “profármaco” se usa en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten in vivo en los compuestos de la invención. Tales derivados serán evidentes para aquellos expertos en la técnica, e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin limitación, los siguientes derivados de los compuestos presentes: ésteres, ésteres de aminoácido, ésteres de fosfato, ésteres de sulfonato de sales metálicas, carbamatos, y amidas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden estar en forma cristalina como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas están dentro del alcance de la presente invención. Los métodos de solvatación se conocen generalmente dentro de la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales o solvatos están preferiblemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Por forma farmacéuticamente aceptable se entiende, entre otros, que tienen un nivel de pureza farmacéuticamente aceptable excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y porta-

dores, y no incluyendo material considerado tóxico a niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para el principio activo son preferiblemente superiores al 50%, más preferiblemente, superiores al 70%, más preferiblemente, superiores al 90%. En una realización preferida, son superiores al 95% del compuesto de fórmula (I), o de sus sales, solvatos o profármacos.

Los compuestos de fórmula (I) definidos anteriormente pueden obtenerse mediante procedimientos sintéticos disponibles y que se encuentra descritos, por ejemplo, en las solicitudes WO 0185685; US2003/0195238 y EPO4075997.9.

Los compuestos de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas o solvatos del mismo, pueden ser utilizados, por tanto, en la prevención y/o el tratamiento de una enfermedad o condición que requiera neurogénesis. Las composiciones farmacéuticas que contienen una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas o solvatos del mismo, junto con los excipientes farmacéuticamente aceptables, constituyen un aspecto adicional de la presente invención.

La cantidad de compuesto de fórmula (I), sus sales farmacéuticamente aceptables, prodrogas o solvatos del mismo, terapéuticamente eficaz que debe administrarse así como su dosificación para tratar un estado patológico con dichos compuestos dependerá de numerosos factores, entre los que se encuentra la edad, el estado del paciente, la severidad de la enfermedad, la ruta y frecuencia de administración, el compuesto modulador a utilizar, etc.

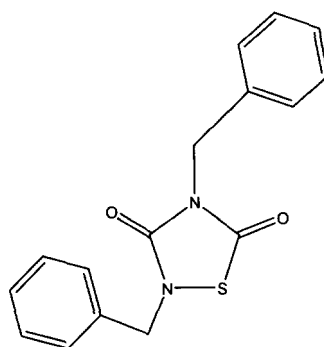
Los siguientes ejemplos se dan solo como una ilustración adicional de la invención, no deben tomarse como una definición de los límites de la invención.

Ejemplos

Neuroesferas procedentes de corteza e hipocampo de ratas de 2 días de edad postnatal se crecieron en suspensión durante 7 días en presencia o ausencia de un compuesto de fórmula (I) según la invención, después de los cuales se pasaron a portas cubiertos con polilisina y 24 h después (una vez adheridas) se realizaron análisis de inmunofluorescencia con anticuerpos anti-GFAP (astrocitos) o anti-MAP2 (neuronas). Se capturaron las imágenes en un microscopio confocal TCS SP2 (Leica Microsystems).

Ejemplo 1

Se llevó a cabo el ensayo anteriormente indicado, empleando como compuesto de fórmula (I) el compuesto 2,4-dibencil-[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona[1]

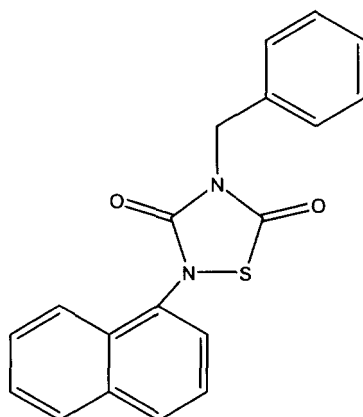


[1]

Los resultados obtenidos muestran que dicho compuesto [1] induce la diferenciación astrocitaria (Figura 1) y de neuronas (Figura 2, [1] 20x) de células presentes en neuroesferas aisladas de ratas neonatales de 2 días de edad. En dichas figuras “basal” se refiere a las neuroesferas crecidas en ausencia de compuesto de fórmula (I); “x” indica el número de aumentos; y “DAPI” se refiere a la tinción fluorescente con 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI).

Ejemplo 2

Se llevó a cabo el ensayo utilizando como compuesto de fórmula (I) el compuesto 4-bencil-2-naftalen-1-il-[1,2,4]tiadiazolidin-3,5-diona [2]

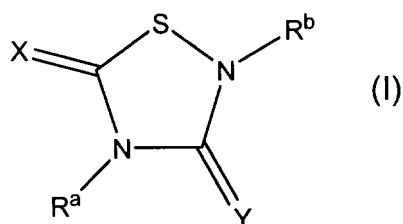


[2]

Los resultados obtenidos muestran que dicho compuesto [2] induce la diferenciación astrocitaria (Figura 3) y de neuronas (Figura 2, [2] 20x, y Figura 4) de células presentes en neuroesferas aisladas de ratas neonatales de 2 días de edad. En dichas figuras “basal” se refiere a las neuroesferas crecidas en ausencia de compuesto de fórmula (I); “x” indica el número de aumentos; y “DAPI” se refiere a la tinción fluorescente con 4',6-diamidino-2-fenilindol (DAPI).

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de fórmula general (I):



o una sal farmacéuticamente aceptable, prodroga o solvato del mismo,

donde:

R^a y R^b se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo, arilo sustituido o no sustituido, $-(Z)_n$ -arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-OR^5$, $-C(O)R^5$, $-C(O)OR^5$, $-(Z)_n-C(O)OR^5$ y $-S(O)_t$;

Z se selecciona independientemente entre $-C(R^3)(R^4)-$, $-C(O)-$, $-O-$, $-C(=NR^5)-$, $-S(O)_t-$ y $N(R^5)-$;

n es cero, uno o dos;

t es cero, uno o dos;

R^3 y R^4 se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, COR^7 , $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C=NR^7$, $-CN$, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)_t-R^7$, $-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, $-NO_2$, $-N=CR^7R^8$ o halógeno, donde R^3 y R^4 juntos pueden formar un grupo $=O$

X e Y se seleccionan, independientemente entre sí, entre $=O$, $=S$, $=N(R^5)$ y $=C(R^1)(R^2)$;

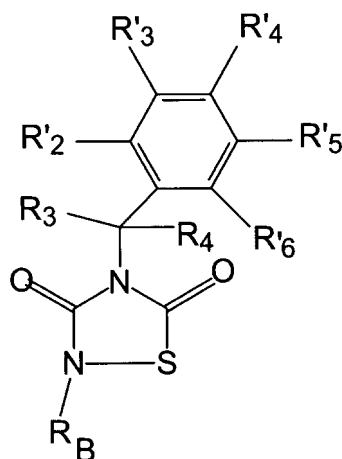
R^1 y R^2 se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido,

R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido y heterociclo sustituido o no sustituido;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alqueno sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, halógeno;

en la preparación de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o condición que requiera neurogénesis.

2. Uso según la reivindicación 1, donde el compuesto de fórmula (I) que se utiliza presenta la fórmula (II):



donde:

R_B se selecciona entre alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, haloalquilo, arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, $-OR^5$, y $-S(O)_t-$, donde R_B contiene al menos 8 átomos seleccionados entre C y O;

$R^3, R^4, R^{2'}, R^{3'}, R^{4'}, R^{5'}$ y $R^{6'}$ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquienilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, COR^7 , $-C(O)OR^7$, $-C(O)NR^7R^8$, $-C=NR^7$, $-CN$, $-OR^7$, $-OC(O)R^7$, $-S(O)_t-R^7$, $-NR^7R^8$, $-NR^7C(O)R^8$, $-NO_2$, $-N=CR^7R^8$ o halógeno, donde R^3 y R^4 juntos pueden formar un grupo $=O$, y donde cualquier par de $R^3 R^{2'}$, $R^3 R^{6'}$, $R^4 R^{2'}$, $R^4 R^{6'}$, $R^{2'}R^{3'}$, $R^{3'}R^{4'}$, $R^{4'}R^{5'}$, $R^{5'}R^{6'}$ o R^7R^8 pueden formar juntos un sustituyente cíclico;

t es 0, 1, 2, 3

R^5 se selecciona entre hidrógeno, alquilo, arilo y heterociclilo;

R^7 y R^8 se seleccionan independientemente entre sí entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquienilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclilo sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido, halógeno.

3. Uso según la reivindicación 2, donde R_B incluye un grupo aromático.

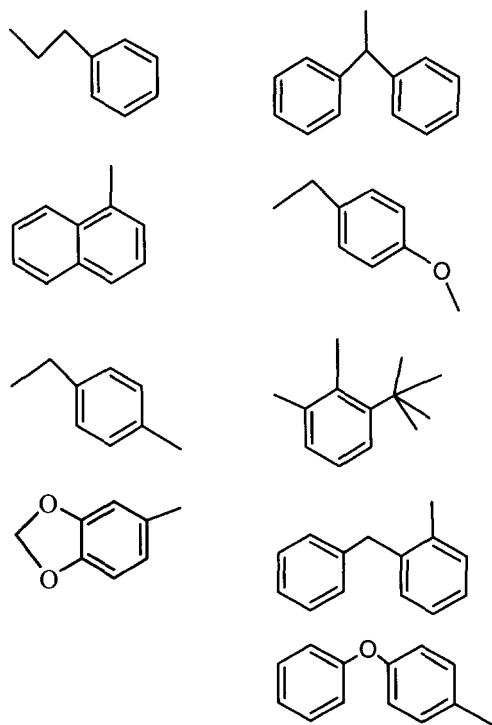
4. Uso según la reivindicación 2, donde R_B tiene al menos 10 carbonos aromáticos.

5. Uso según la reivindicación 1 donde el grupo aromático está enlazado directamente al N de la tiadiazolidina.

6. Uso según la reivindicación 4, donde R_B es un grupo naftilo sustituido o no sustituido.

7. Uso según la reivindicación 6, donde R_B es un grupo alfa-naftilo no sustituido.

8. Uso según la reivindicación 1, donde R_B es un grupo seleccionado entre:



9. Uso según la reivindicación 2, donde R^3 y R^4 son H.

10. Uso según la reivindicación 2, donde $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ se seleccionan, independientemente entre sí, entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, $-COR^7$, $-C(O)OR^7$, $-OR^7$, $-NR^7R^8$, o halógeno, donde R^7 y R^8 se definen como en la reivindicación 2.

ES 2 258 406 B1

11. Uso según la reivindicación 2, donde $R^{2'}$, $R^{3'}$, $R^{4'}$, $R^{5'}$ y $R^{6'}$ son H.

12. Uso según la reivindicación 2, donde el compuesto de fórmula II presenta la estructura:

5

10

15

20

25

30

35

40

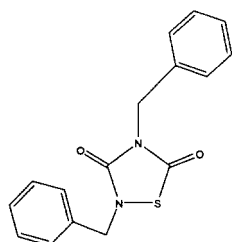
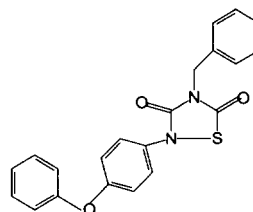
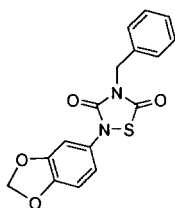
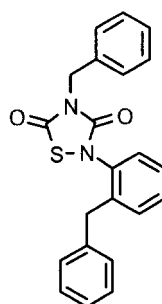
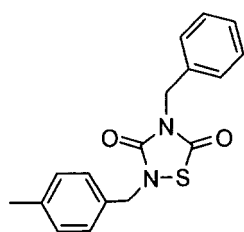
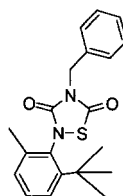
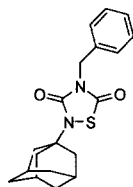
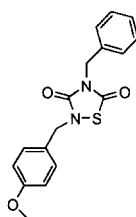
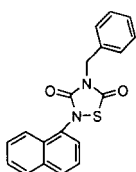
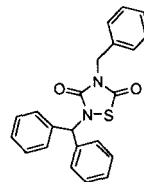
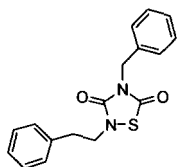
45

50

55

60

65



ES 2 258 406 B1

13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la enfermedad o condición se selecciona entre desórdenes del estado anímico, tales como depresión o desorden bipolar, o bien déficit de atención aguda.

5 14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la enfermedad o condición es una enfermedad neurodegenerativa crónica como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson o esclerosis múltiple.

10 15. Uso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la enfermedad o condición es una lesión neuronal aguda, como síndrome por aplastamiento, apoplejía aguda, isquemia, insuficiencia neurotraumática, neurotrauma, daño medular.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

FIGURA 1

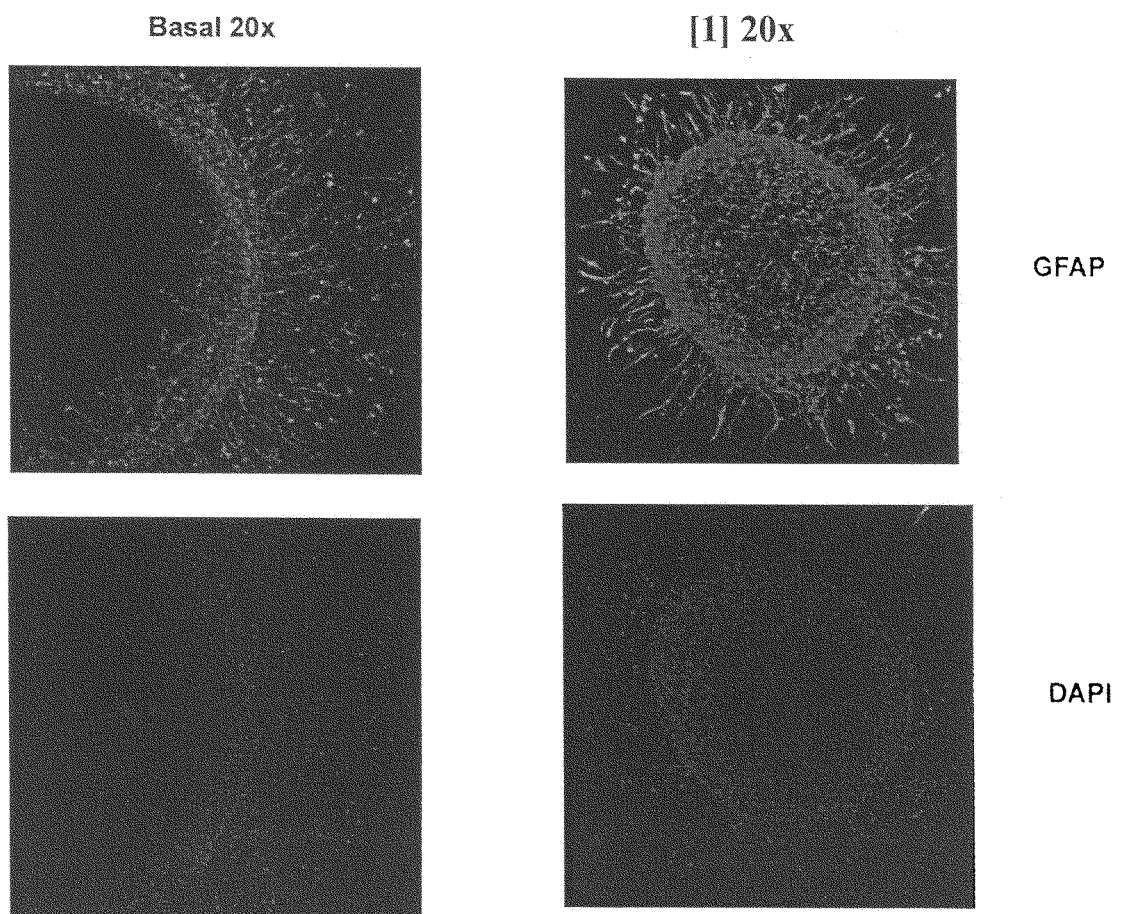
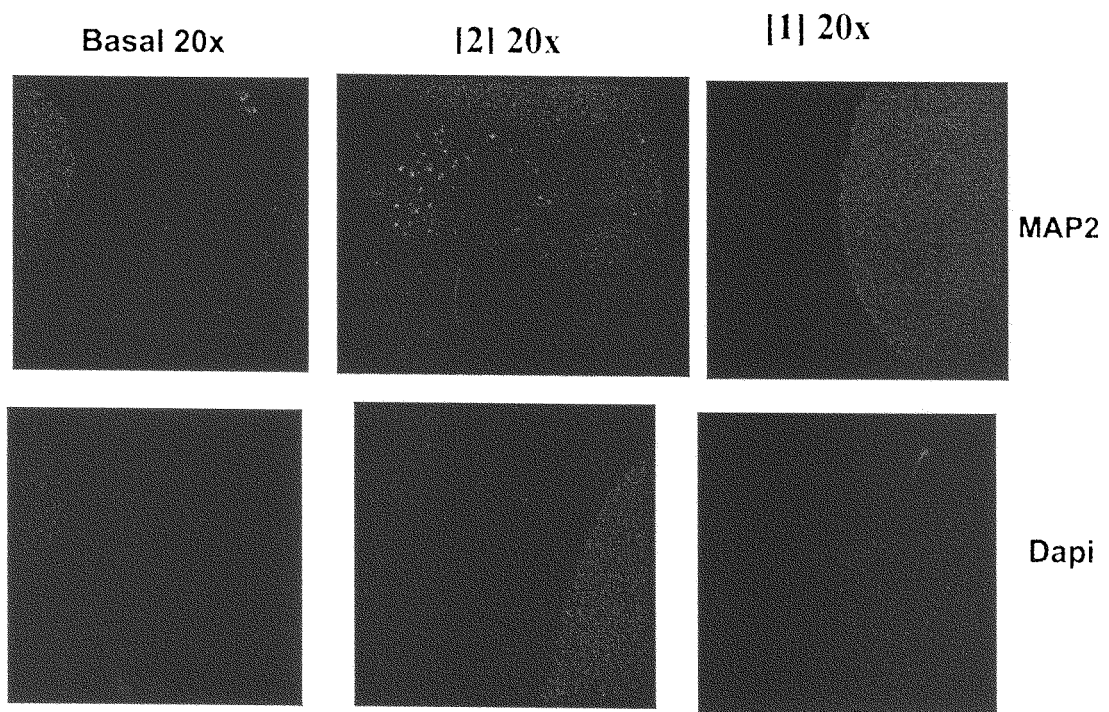


FIGURA 2



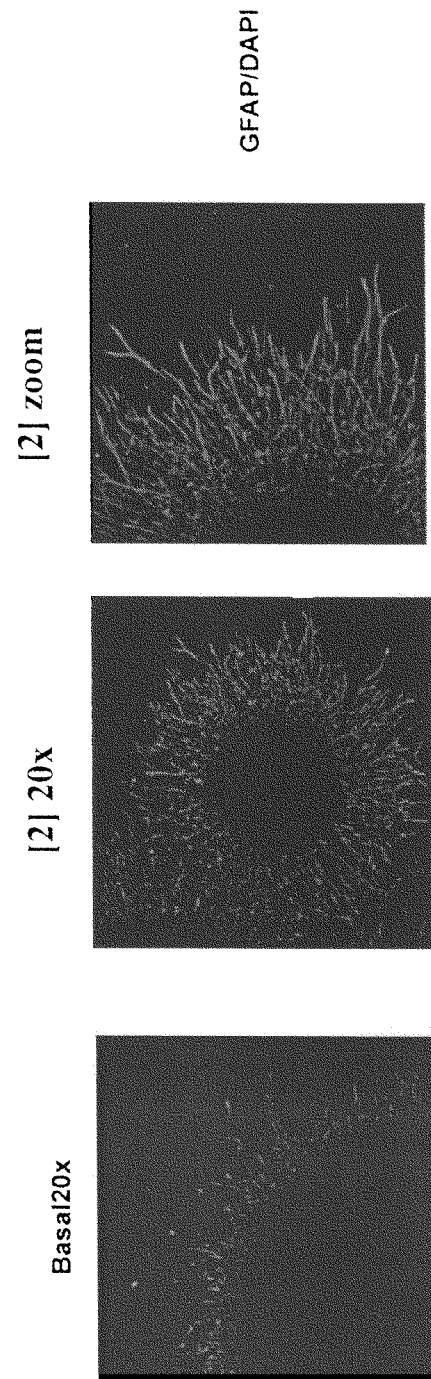
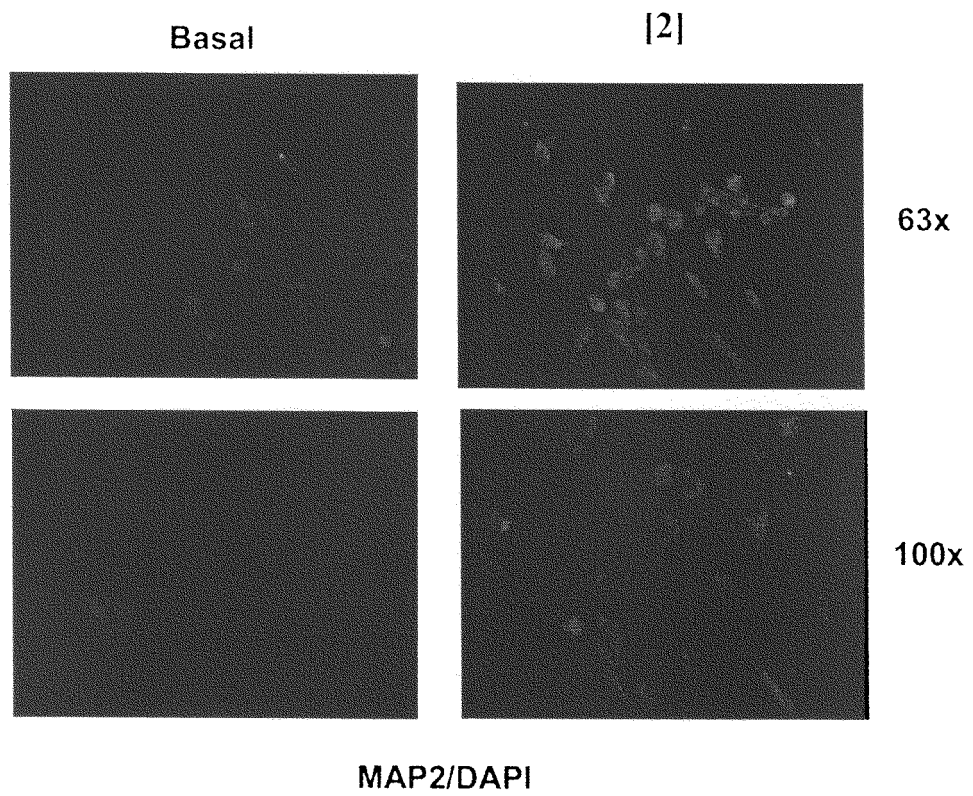


FIGURA 3

FIGURA 4





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ ES 2 258 406

⑫ Nº de solicitud: 200500345

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 10.02.2005

⑭ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 0185685 A1 (CSIC) 15.11.2005, fórmula II; reivindicaciones 6-16,24,25,28; página 20, tabla 5, compuesto posición 9ª.	1-12,14
Y		13,15
X	MARTINEZ A. y col. First Non-ATP Competitive Glycogen Synthase Kinase 2Beta (GSK-3beta) Inhibitors: Thiadiazolidinones (TDZD) as Potential Drugs for the Treatment of Alzheimer's Disease. Jornal of Medicinal Chemistry. 2002, Vol. 45, Nº 6, páginas 1292-1299, ISSN 0022-2623. Página 1297, 2º párrafo, compuesto con RN 373357-10-9. Resumen.	1-12,14
Y		13,15
X	MARTINEZ A. y col. N-Benzylpiperidine derivatives of 1,2,4-thiadiazolidinone as new acetylcholinesterase inhibitors. Eur. J. Med. Chem. 2000, Vol. 35, páginas 913-922, ISSN 0223-5234. Página 914, figuras 1 y 2; conclusiones.	1,13-14

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

26.05.2006

Examinador

E. Albarrán Gómez

Página

1/2

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/433 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

C07D 285/08 (2006.01)

C07D 417/04 (2006.01)